·论著·

血清学指标联合肿瘤直径构建列线图预测肝细胞癌发生微血管侵犯的价值研究

唐灿，李向阳，李婧，秦浩然，朱红*

【摘要】 **背景** 微血管侵犯（MVI）是肝细胞癌（HCC）的一种侵袭性行为，是肝切除或肝移植术后肿瘤复发的独立预测因子，术前预测 MVI 有重要临床意义。**目的** 使用无创的影像学、血清学指标构建预测 MVI 的列线图，以期为临床提供参考。**方法** 回顾性分析 2016—2021 年在昆明医科大学第二附属医院行 HCC 根治术的 284 例患者的相关临床资料，按入院时间将 2016—2020 年收治的 HCC 患者归为模型组（208 例），2021 年收治的 HCC 患者归为验证组（76 例）。进行 LASSO 回归和多因素 Logistic 回归分析确定 HCC 发生 MVI 的独立危险因素，应用 R 软件建立术前预测 HCC 发生 MVI 风险的列线图模型，用 Bootstrap 法进行模型的内部验证，用验证组进行模型的外部验证，用一致性指数、校准曲线和决策曲线分析（DCA）评价列线图的区分度、校准能力和临床应用价值。**结果** 多因素 Logistic 回归分析结果显示，白细胞计数（WBC）$>7.1\times10^9$/L〔OR=3.144，95%CI（1.301，7.598），P=0.011〕、肿瘤直径 >7.05 cm〔OR=4.179，95%CI（1.980，8.818），P<0.001〕、S-Index>0.097〔OR=4.142，95%CI（1.221，14.046），P=0.023〕、AAR>0.879〔OR=2.191，95%CI（1.078，4.454），P=0.03〕、ANRI>24.074〔OR=2.449，95%CI（1.055，5.688），P=0.037〕是 HCC 发生 MVI 的独立预测因素。使用该 5 个变量结合甲胎蛋白（AFP）建立的列线图模型一致性指数在模型组和验证组分别为 0.800〔95%CI（0.739，0.861）〕、0.755〔95%CI（0.641，0.868）〕，模型与校准预测曲线贴合良好，通过 Youden 指数计算出列线图的最佳临界值为 174 分，临界值下的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值在模型组分别为 90%、61%、71% 和 85%，在验证组中分别为 78%、71%、76% 和 74%。**结论** 以 AFP>45 ng/mL、WBC$>7.1\times10^9$/L、肿瘤直径 >7.05 cm、S-Index>0.097、AAR>0.879、ANRI>24.074 构建的列线图可较好地预测术前 HCC 发生 MVI 的风险，使用该列线图可通过常规检查检验指标方便地指导 HCC 患者的临床治疗。

【关键词】 肝肿瘤；微血管侵犯；血清学；肿瘤直径；危险因素；列线图

【中图分类号】 R 735.7 【文献标识码】 A DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0095

【引用本文】 唐灿，李向阳，李婧，等. 血清学指标联合肿瘤直径构建列线图预测肝细胞癌发生微血管侵犯的价值研究［J］. 中国全科医学，2023.［Epub ahead of print］. DOI：10.12114/j.issn.1007-9572.2023.0095.［www.chinagp.net］

TANG C，LI X Y，LI J，et al. The value of nomogram established by serological indicators and tumor diameter to predict the risk of microvascular invasion in hepatocellular carcinoma［J］. Chinese General Practice，2023.［Epub ahead of print］.

The Value of Nomogram Established by Serological Indicators and Tumor Diameter to Predict the Risk of Microvascular Invasion in Hepatocellular Carcinoma

*TANG Can，LI Xiangyang，LI Jing，QIN Haoran，ZHU Hong**

Department of Hepatobiliary Surgery，the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University，Kunming 650000，*China*

Corresponding autuor：ZHU Hong，Chief physician；E-mail：zhuhongkm@sina.com

【Abstract】 **Background** Microvascular invasion（MVI）is an aggressive behavior of hepatocellular carcinoma（HCC）that being an independent predictor of tumor recurrence after hepatectomy or liver transplantation. Preoperative prediction of MVI has important clinical significance. **Objective** To use non-invasive imaging and serological indicators to construct a nomogram for predicting MVI in order to provide a clinical reference. **Methods** The relevant clinical data of 284 patients who underwent radical resection of HCC in the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from 2016 to 2021 were retrospectively analyzed，and HCC patients admitted from 2016 to 2020 were categorized as the model group（n=208）according to the admission time，and HCC patients admitted in 2021 were categorized as the validation group（n=76）. LASSO regression and multivariate Logistic regression analysis were performed to determine the independent risk factors for MVI in HCC，and R software was used to establish a nomogram model for predicting the risk of MVI in HCC before operation. The internal validation

650000 云南省昆明市，昆明医科大学第二附属医院肝胆外科

*通信作者：朱红，主任医师；E-mail：zhuhongkm@sina.com

本文数字出版日期：2023-07-19

of the model was performed by Bootstrap method，external validation of the model was performed by using the validation group. The consistency index，calibration curve and decision curve analysis（DCA） were used to evaluate the discrimination，calibration ability and clinical application value of the nomogram. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that WBC>7.1 × 10^9/L〔*OR*=3.144，95%*CI*（1.301，7.598），*P*=0.011〕，tumor diameter>7.05 cm〔*OR*=4.179，95%*CI*（1.980，8.818），*P*<0.001〕，S-Index>0.097〔*OR*=4.142，95%*CI*（1.221，14.046），*P*=0.023〕，AAR>0.879〔*OR*=2.191，95%*CI*（1.078，4.454），*P*=0.03〕，ANRI>24.074〔*OR*=2.449，95%*CI*（1.055，5.688），*P*=0.037〕 were independent predictors of MVI in HCC. The consistency index of the nomogram model established using the five variables combined with AFP was 0.800〔95%*CI*（0.739，0.861）〕 and 0.755〔95%*CI*（0.641，0.868）〕 in the model group and validation group，respectively. The model fitted well with the calibration prediction curve. The optimal critical value of the nomogram calculated by Youden index was 174 points. The sensitivity，specificity，positive predictive value and negative predictive value at the critical value were 90%，61%，71%，and 85% in the model group，and 78%，71%，76% and 74% in the validation set，respectively. **Conclusion** The nomogram constructed with AF*P*>45 ng/mL，WBC>7.1 × 10^9/L，tumor diameter>7.05，S-Index>0.097，AAR>0.879，ANRI>24.074 can better predict the risk of preoperative MVI in HCC，the use of this nomogram can conveniently guide the clinical treatment of HCC patients by routine examination test indicators.

【Key words】 Liver neoplasms；Microvascular invasion；Serology；Tumor diameter；Risk factors；Nomograms

肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）是全球第六大癌种、第三大癌症致死的病因[1]。HCC 的微血管侵犯（microvascular invasion，MVI）是导致肝切除或肝移植术后早期复发的重要危险因素[2]。术前有效预测 MVI，对 HCC 患者的临床决策、术前新辅助治疗、术后辅助治疗和预后评估具有重要的临床价值。目前 MVI 只能通过术后病理诊断，一些研究表明血清肿瘤标志物、炎症指标、微小 RNA、CT、磁共振、影像组学等可术前预测 MVI[3]，但既往的研究常只关注一两个血清学指标，而影像学变异性和受操作者经验影响较大，本研究旨在通过分析 MVI 的危险因素，并根据危险因素建立血清学联合影像学的列线图模型术前预测 HCC 伴 MVI，以期指导临床实践。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性分析 2016—2021 年在昆明医科大学第二附属医院行 HCC 根治术的 284 例患者的相关临床资料，其中男 241 例（84.8%），女 43 例（15.2%）。按入院时间将 2016—2020 年收治的 208 例 HCC 患者归为模型组，2021 年收治的 76 例 HCC 患者归为验证组。纳入标准：（1）行肝切除手术且术后病理诊断为 HCC；（2）术前未行肝癌相关治疗如：肝脏手术、介入治疗、放射治疗、化学治疗、靶向治疗等；（3）术前 Child-Pugh 分级为 A 级或 B 级；（4）临床病理资料完整。排除标准：（1）合并其他非 HCC 恶性肿瘤；（2）复发性 HCC 或转移性肝癌；（3）有明显出血史；（4）术前 1 周内有创伤、发热或急性感染及有血液系统疾病。

1.2 观察指标 （1）一般资料：性别、年龄、肝硬化、乙肝病史等。（2）术前检验：甲胎蛋白（AFP）、总胆红素（TB）、白蛋白（ALB）、丙氨酸氨基转移酶（ALT）、天门冬氨酸氨基转移酶（AST）、谷氨酰转移酶（GGT）、碱性磷酸酶（ALP）、国际标准化比值（INR）、凝血酶原时间（PT）、纤维蛋白原（FIB）、白细胞绝对值（WBC）、中性粒细胞绝对值（NE）、淋巴细胞绝对值（LY）、单核细胞绝对值（MO）、血小板计数（PLT）。（3）炎症比值指标：AST/PLT（APRI）、FIB/ALB（FAR）、NE/LY（NLR）、PLT/LY（PLR）、全身炎症反应指数（SIRI）、全身免疫炎症指数（SII）、预后营养指数（PNI）等 15 个炎症比值指标，详见表 1。（4）术前影像学检查：肿瘤数目；肿瘤大小取 CT 或磁共振最大肿瘤直径。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 和 R 4.1.3 软件处理，计数资料的比较采用 χ^2 检验。利用受试者工作特征（ROC）曲线，通过计算 Youden 指数的最大值确定各指标对 MVI 预测的最佳临界值，并转换为二分类变量，本研究纳入了 36 个变量，由于血清学及其衍生指标间存在共线性，故使用最小绝对收缩和选择算子（Least Absolute Shrinkage and Selection Operator，LASSO）回归替代单因素分析，用 LASSO 回归和十折交叉验证对所有变量进行筛选，从而避免多重共线性和过拟合的问题，剩余变量用于多因素 Logistic 回归分析，采用多因素 Logistic 回归分析确定 MVI 的独立预测因素，基于独立预测因素建立术前预测 MVI 的列线图。用 Hosmer-Lemeshow 检验判断列线图的拟合程度，用一致性指数（C-index）衡量列线图的区分度（区分有 MVI 和无 MVI 患者的能力），并使用带有 1 000 个自举样品的校准曲线和外部验证来测量列线图的准确性，使用决策曲线分析（Decision Curve Analysis，DCA）评价列线图在不同阈值概率下的临床应用净效益。通过 Youden 指数确定模型预测 MVI 的最佳临界值及其对应的灵敏度、特异度。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1 15 个血清学衍生指标的计算公式

Table 1 Formulas for the calculation of 15 serologically derived indicators

指标	计算公式
APRI	（AST/AST_{ULN}）× 100/PLT
FIB-4	（年龄 × AST）/PLT ×（$ALT_{1/2}$）
GPR	GGT/GGT_{ULN} × 100/PLT
S-Index	1 000 × GGT/（PLT × ALB^2）
NLR	NE/LY
PLR	PLT/LY
FAR	FIB/ALB
LMR	LY/MO
NrLR	NE × GGT/LY
SIRI	MO × NE/LY
SII	PLT × NE/LY
PNI	ALB+5 × LY
ALRI	AST/LY
AAR	AST/ALT
ANRI	AST/NE

注：AST= 天冬氨酸氨基转移酶，PLT= 血小板计数，AST_{ULN}=AST 正常值上限，FIB-4= 纤维化 4 指数，ALT= 丙氨酸氨基转移酶，GGT= 谷氨酰转移酶，GGT_{ULN}=GGT 正常值上限，ALB= 白蛋白，NE= 中性粒细胞绝对值，LY= 淋巴细胞绝对值，FIB= 纤维化指数，MO= 单核细胞绝对值，SIRI= 全身炎症反应指数，SII= 全身免疫炎症指数，PNI= 预后营养指数。

2.1　模型组患者各项指标的最佳临界值　根据 ROC 曲线分析，AFP、INR、FIB、WBC、NEU、LYM、MO、PLT、APRI、FIB-4、GPR、S-Index、NLR、PLR、FAR、肿瘤直径、LMR、NrLR、SIRI、SII、PNI、ALRI、AAR、ANRI 的截断值依次为 45 ng/mL、1.185、3.03 g/L、7.1 × 10^9/L、4.735 × 10^9/L、1.132 × 10^9/L、0.545 × 10^9/L、155.5 × 10^9/L、1.555、4.851、0.410、0.097、1.858、152.215、0.078、7.05 cm、0.680、256.734、0.962、358.363、42.025、38.247、0.879、24.074，本研究中 TB、ALB、ALT、AST、ALP、GGT 指标临界值采用本研究中心实验室检查正常值的上限，将上述指标转换为二分类变量进行 LASSO 和多因素 Logistic 回归分析。

2.2　患者基线特征　本研究共纳入 284 例患者，模型组纳入 208 例 HCC 患者，其中男 175 例，女 33 例；年龄 31~75 岁，术后病理学诊断 MVI 阳性 108 例（51.9%），MVI 阴性 100 例（48.1%）。验证组共纳入 76 例患者，MVI 阳性 41 例（53.9%），MVI 阴性 35 例（46.1%）。模型组患者 MVI 阳性和 MVI 阴性性别、年龄≥ 60 岁、乙肝病史、肝硬化、TB>20.5、ALB<35、ALT>40、GGT>50、INR>1.185、PT 延长、FIB>3.03、MO>0.545 比较，差异均无统计学意义（P>0.05）；MVI 阳性和 MVI 阴性 AFP>45 ng/mL、ALP>125 U/L、WBC>7.1 × 10^9/L、NE>4.735 × 10^9/L、PLT>155.5 × 10^9/L、肿瘤直径 >7.05 cm、肿瘤数目 >1 个比较，差异均有统计学意义（P<0.05），见表 2。

2.3　建立列线图模型　使用 LASSO 回归和十折交叉验证从 36 个变量中筛选出 9 个变量（图 1），分别为 AFP、WBC、肿瘤直径、肿瘤数目、S-Index、NLR、SII、AAR、ANRI。以是否发生 MVI 为因变量（赋值：是 =1，否 =0），以 AFP（>45 ng/mL=1，≤ 45 ng/mL=0）、WBC（>7.1 × 10^9/L=1，≤ 7.1 × 10^9/L=0）、肿瘤直径（>7.05 cm=1，≤ 7.05 cm=0）、肿瘤数目（>1 个 =1，≤ 1 个 =0）、S-Index（>0.097=1，≤ 0.097=0）、NLR（>1.858=1，≤ 1.858=0）、SII（>358.363=1，≤ 358.363=0）、AAR（>0.879=1，≤ 0.879=0）、ANRI（>24.074=1，≤ 24.074=0）为自变量进行多因素 Logistic 回归分析，结果显示：WBC>7.1 × 10^9/L/L、肿瘤直径 >7.05 cm、S-Index>0.097、AAR>0.879、ANRI>24.074 是 HCC 患者发生 MVI 的独立预测因素（P<0.05），见表 3。

使用 AFP、WBC、肿瘤直径、S-Index、AAR、

表 2 模型组 MVI 阳性和 MVI 阴性患者基线特征比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics of MVI-positive and MVI-negative patients in the model group

组别	例数	性别（男 / 女）	年龄≥ 60 岁〔例（%）〕	乙肝病史〔例（%）〕	肝硬化〔例（%）〕	AFP>45 ng/mL〔例（%）〕	TB>20.5〔例（%）〕	ALB<35〔例（%）〕	ALT>40〔例（%）〕	AST>40〔例（%）〕	ALP>125〔例（%）〕
MVI 阳性	108	94/14	30（27.8）	94（87.0）	68（63.0）	68（63.0）	29（26.7）	94（87.0）	60（55.6）	67（62.0）	48（44.4）
MVI 阴性	100	81/19	31（31.0）	88（88.0）	71（71.0）	43（43.0）	28（28.0）	86（86.0）	52（52.0）	56（56.0）	30（30.0）
χ^2 值		1.418	0.26	0.044	1.513	8.315	0.034	0.048	0.264	0.783	4.622
P 值		0.234	0.610	0.834	0.219	0.004	0.853	0.827	0.607	0.376	0.032

组别	GGT>50〔例（%）〕	INR>1.185〔例（%）〕	PT 延长〔例（%）〕	FIB>3.03〔例（%）〕	WBC>7.1 × 10^9/L〔例（%）〕	NE>4.735 × 10^9/L〔例（%）〕	MO>0.545〔例（%）〕	PLT>155.5 × 10^9/L〔例（%）〕	肿瘤直径 >7.05 cm〔例（%）〕	肿瘤数目 >1 个〔例（%）〕
MVI 阳性	82（76.0）	17（15.7）	10（9.3）	67（62.0）	37（34.2）	30（27.8）	30（27.8）	66（61.1）	54（50.0）	34（31.5）
MVI 阴性	69（69.0）	12（12.0）	6（6.0）	50（50.0）	17（17.0）	11（11.0）	17（17.0）	46（46.0）	15（15.0）	16（16.0）
χ^2 值	1.252	0.606	0.777	3.057	8.047	9.235	3.448	4.771	28.692	6.815
P 值	0.263	0.436	0.378	0.080	0.005	0.002	0.063	0.029	<0.001	0.009

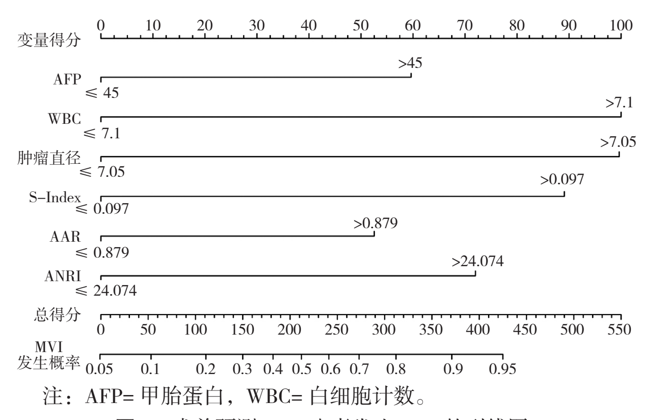
注：MVI= 微血管侵犯，AFP= 甲胎蛋白，TB= 总胆红素，ALP= 碱性磷酸酶，INR= 国际标准化比值，PT= 凝血酶原时间，WBC= 白细胞计数。

ANRI 这 6 个变量构建术前预测 HCC 患者发生 MVI 的列线图（图 2），将每个变量对应的分数相加，得到的总分对应列线图上 MVI 发生的概率。

表 3　HCC 患者发生 MVI 的多因素 Logistic 回归分析

Table 3　Multivariate Logistic regression analysis of MVI in patients with HCC

变量	β	*SE*	Wald χ^2 值	*OR*（95%*CI*）	*P* 值
WBC>7.1×10⁹/L	1.146	0.450	6.475	3.144（1.301，7.598）	0.011
肿瘤直径 >7.05 cm	1.344	0.398	11.399	3.836（1.758，8.372）	0.001
S-Index>0.097	1.152	0.576	4.006	3.165（1.024，9.779）	0.040
AAR>0.879	0.764	0.359	4.527	2.146（1.062，4.337）	0.030
ANRI>24.074	1.018	0.437	5.422	2.769（1.175，6.526）	0.020



注：AFP= 甲胎蛋白，WBC= 白细胞计数。

图 2　术前预测 HCC 患者发生 MVI 的列线图

Figure 2　Nomogram predicting MVI in HCC patients

2.4　模型组与验证组的校准曲线　Hosmer-Lemeshow 检验 χ^2=7.944（*P*=0.439），表明模型拟合良好。用 bootstrap 重采样法随机抽样 1 000 次进行内部验证，利用验证组数据进行外部验证，模型组与验证组校准曲线中标准曲线与校准预测曲线基本贴近（图 3），表明列线图预测的 MVI 与实际的 MVI 之间有很好的一致性。

2.5　临床决策曲线　基于净效益和阈值概率的 DCA 曲线显示，列线图在较大的阈值概率范围（0~0.6）可以获得净获益（图 4）。

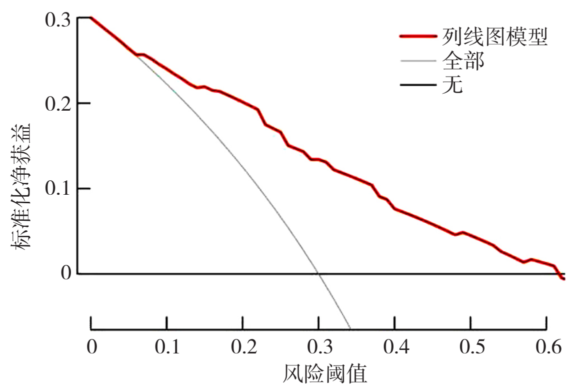
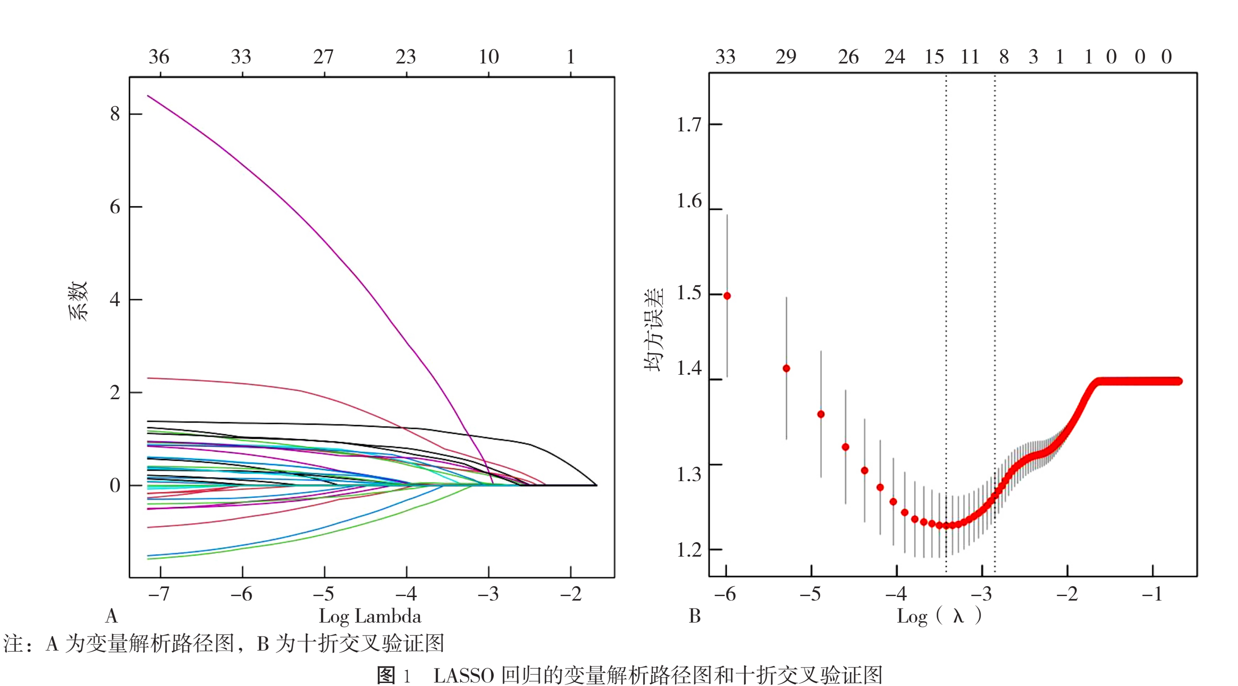


图 4　术前预测 HCC 患者发生 MVI 列线图预测模型的 DCA 决策曲线

Figure 4　Decision curve analysis of the nomogram predicting MVI in HCC patients

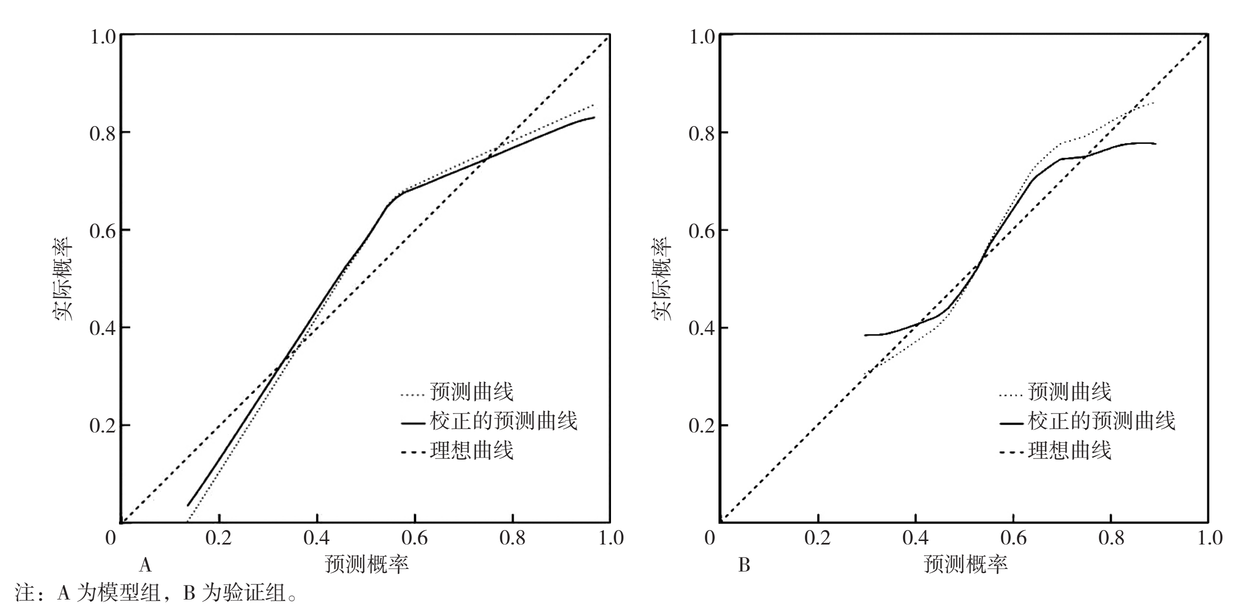
2.6　ROC 曲线分析列线图的预测价值　模型组的一致性指数为 0.800〔95%*CI*（0.739，0.861）〕（图 5），验证组的一致性指数为 0.755〔95%*CI*（0.641，0.868）〕。通过 Youden 指数计算出列线图最佳的总分截断值 174 分，≥ 174 分划分为 MVI 高风险人群，<174 分为 MVI 低风险人群。临界值下的灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值在模型组分别为 90%、61%、71% 和 85%，在验证组中分别为 78%、71%、76% 和 74%（表 4）。



注：A 为变量解析路径图，B 为十折交叉验证图

图 1　LASSO 回归的变量解析路径图和十折交叉验证图

Figure 1　Variable resolution path diagram and ten-fold cross-validation diagram for LASSO regression



注：A 为模型组，B 为验证组。

图 3　术前预测 HCC 患者发生 MVI 列线图预测模型的校准曲线

Figure 3　Calibration curve of the nomogram model predicting preoperative MVI in HCC patients

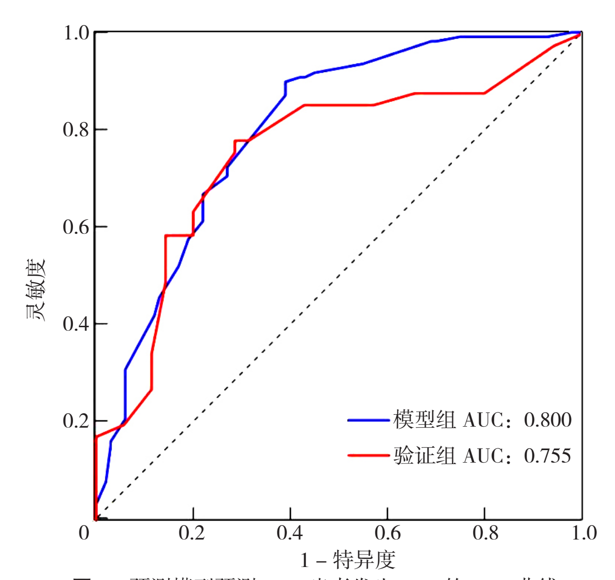


图 5　预测模型预测 HCC 患者发生 MVI 的 ROC 曲线

Figure 5　ROC curve of the nomogram for predicting MVI in HCC patients

表 4　预测模型预测 MVI 的准确性

Table 4　Accuracy of prediction model in predicting MVI

指标	模型组（95%*CI*）	验证组（95%*CI*）
一致性指数	0.800（0.739，0.861）	0.755（0.641，0.868）
截断值（分）	174	174
灵敏度（%）	90（82，95）	78（62，89）
特异度（%）	61（51，70）	71（53，85）
阳性预测值（%）	71（63，79）	76（60，87）
阴性预测值（%）	85（74，92）	74（55，86）
阳性似然比	2.30（1.79，2.97）	2.73（1.58，4.73）
阴性似然比	0.17（0.09，0.30）	0.31（0.17，0.56）

3　讨论

MVI 在指导是否扩大手术切缘、肝移植，术前新辅助治疗方面有重要的临床意义[4-6]，是术后复发、总生存期的独立影响因素，故术前判断 HCC 患者是否合并 MVI 有助于临床医生对术后复发高危人群进行分层，改善临床治疗决策，进而预防复发，延长患者生存时间。本研究通过肿瘤直径大小结合 5 种血清学指标建立列线图来预测 MVI。

AFP 与 HCC 的生长和进展有关，其通过上调转移相关蛋白的表达促进 HCC 的侵袭和远处转移[7]，已有很多研究指出 AFP 水平是 MVI 的预测指标[6，8-9]，可用于构建预测模型，故本研究中虽多因素分析显示 AFP>45 ng/mL〔*OR*=1.957，95%*CI*（0.987，3.879），*P*=0.054〕，也将其作为本预测模型的其中 1 个指标，不同的研究 AFP 的截断值不一致，因此需要更大样本量的研究确定合适的阈值用于 MVI 的预测。

已有许多研究证明炎症有助于癌症的发病和进展，炎症刺激会削弱机体的免疫应答能力、损伤炎症细胞识别“非我”的能力，促进肿瘤进展和免疫逃逸，白细胞释放细胞因子、趋化因子和酶，降解细胞外基质，促进肿瘤细胞与内皮细胞的黏附，为肿瘤细胞侵袭和迁移创造有利条件[10]，有学者发现白细胞能以细胞簇的形式与循环肿瘤细胞形成复合体，复合体可以保护肿瘤细胞，分泌白介素（IL）-1 和 IL-6 等细胞因子影响肿瘤细胞基因表达谱，使得肿瘤细胞表现出更高的增殖特性，加速肿瘤转移并缩短宿主生存期[11]，本研究中 WBC>7.1×10^9/L〔*OR*=3.144，95%*CI*（1.301，7.598），*P*=0.011〕与 MVI 密切相关，白细胞水平越高，MVI 风险越高。

肿瘤最大直径一定程度上反映了肿瘤的恶性程度及侵袭能力，肿瘤直径越大，血液供应就越丰富，MVI 发生的可能性就越高，多个研究证实肿瘤直径和 MVI 密

切相关[12-13]，本研究中当肿瘤直径 >7.05 cm 时是 MVI 的独立危险因素，当直径超过 7.05 cm，发生 MVI 的风险将增加。但每个研究中肿瘤直径的截断值不尽相同，需要大样本多中心的研究确定最佳的截断值以建立更好的预测模型。

S-Index 由我国学者 ZHOU 等[14]提出，由 GGT、PLT 和 ALB 3 种血清学标志物组成，该指数能较好预测肝纤维化和肝硬化，预测肝纤维化和肝硬化的 ROC 曲线下面积分别为 0.812、0.890，肿瘤的侵袭性可导致肝脏持续发生氧化应激反应，肝脏反复持续受损时，刺激活性氧产生、肝星状细胞激活，肝星状细胞是肝纤维化发展的关键，活化的肝星状细胞可与免疫细胞相互作用，抑制 T 淋巴细胞的增殖，促进肝癌发展及肝癌切除术后早期复发[15]；肝纤维化、肝硬化会改变肝脏血流、影响肝细胞氧供，在肝实质的缺氧区域血管内皮生长因子（VEGF）表达增多[16]，VEGF 有助于血管生成和肿瘤生长；IL-6 在晚期肝硬化中显著增加[17]，IL-6 可激活细胞分裂增殖所需的转录因子，提高癌细胞的抗凋亡和血管生成能力，故肝脏纤维化、硬化的微环境可能与 MVI 有关，本研究中发现当 S-Index>0.097 是肝细胞癌患者发生 MVI 的一个独立危险因素。

ALT 和 AST 是敏感的肝细胞损伤指标，ALT 主要存在于肝细胞胞浆中，AST 主要存在于肝细胞线粒体中，AST 含量上升常反映更加严重的肝脏损伤，随着患者肝功能降低，AST 的清除率也降低，使血清 AST 水平明显高于 ALT 水平，AST/ALT 水平与肝细胞坏死的严重程度呈正相关[18]，肝细胞癌患者由于癌细胞的侵袭，正常的肝细胞受到损害，ALT 和 AST 水平升高，有研究发现 AST/ALT 高水平与原发性肝癌患者的不良预后相关[19]，本研究发现当 AAR>0.879 是肝细胞癌患者发生 MVI 的一个独立危险因素，但 AST/ALT 水平是否与 MVI 发生有关尚需更多研究验证。

ANRI 是 AST 与 NE 比值，肿瘤的侵袭性导致机体持续发生氧化应激反应，促进肝细胞凋亡或崩解，细胞内 AST 释放到血液中，导致血清中高浓度的 AST，研究显示免疫炎症与 HCC 血管侵犯和术后复发密切相关[20]，中性粒细胞反映了机体的炎性状态并能抑制宿主细胞对肿瘤细胞的免疫反应，从而影响预后。邹伟婕等[21]研究发现 ANRI 高水平与肝癌更短的无疾病生存期（DFS）、总生存期（OS）有关，本研究探讨 ANRI 与肝癌 MVI 的关系，发现 ANRI>24.074 是 HCC 患者 MVI 的独立危险因素。

综上所述，单个指标预测 MVI 常存在灵敏度和特异度相对较低的问题，本研究使用易获得的血液生化指标和影像学指标，基于 AFP、WBC、肿瘤直径、S-Index、AAR、ANRI 构建列线图预测 MVI，但本研究样本例数偏少，且为单中心研究，可能导致统计学偏倚，存在一定的局限性，仍需进一步研究证实。

作者贡献：唐灿负责论文设计、资料收集和论文撰写；李向阳、秦浩然、李婧负责病例资料收集整理；朱红参与论文设计、论文修改和负责论文审改定稿。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] SUNG H，FERLAY J，SIEGEL R L，et al. Global cancer statistics 2020：GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin，2021，71（3）：209-249. DOI：10.3322/caac.21660.

[2] ISIK B，GONULTAS F，SAHIN T，et al. Microvascular venous invasion in hepatocellular carcinoma：why do recurrences occur?［J］. J Gastrointest Cancer，2020，51（4）：1133-1136. DOI：10.1007/s12029-020-00487-9.

[3] 蔡雪红，陈巍，陈世杰，等 . 肝细胞癌术前预测微血管侵犯的研究进展［J］. 中南医学科学杂志，2022，50（3）：462-465. DOI：10.15972/j.cnki.43-1509/r.2022.03.040.

[4] YANG P H，SI A F，YANG J，et al. A wide-margin liver resection improves long-term outcomes for patients with HBV-related hepatocellular carcinoma with microvascular invasion［J］. Surgery，2019，165（4）：721-730. DOI：10.1016/j.surg.2018.09.016.

[5] ZHANG W H，LIU Z K，CHEN J L，et al. A preoperative model for predicting microvascular invasion and assisting in prognostic stratification in liver transplantation for HCC regarding empirical criteria［J］. Transl Oncol，2021，14（11）：101200. DOI：10.1016/j.tranon.2021.101200.

[6] LEI Z Q，LI J，WU D，et al. Nomogram for preoperative estimation of microvascular invasion risk in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma within the Milan criteria［J］. JAMA Surg，2016，151（4）：356-363. DOI：10.1001/jamasurg.2015.4257.

[7] MIZEJEWSKI G J. Does alpha-fetoprotein contribute to the mortality and morbidity of human hepatocellular carcinoma? A commentary［J］. J Hepatocell Carcinoma，2016，3：37-40. DOI：10.2147/JHC.S114198.

[8] 邓家仲，莫卫东 . 肝细胞癌微血管侵犯危险因素分析及术前预测列线图模型构建［J］. 中国普通外科杂志，2021，30（7）：772-779. DOI：10.7659/j.issn.1005-6947.2021.07.003.

[9] NITTA H，ALLARD M A，SEBAGH M，et al. Predictive model for microvascular invasion of hepatocellular carcinoma among candidates for either hepatic resection or liver transplantation［J］. Surgery，2019，165（6）：1168-1175. DOI：10.1016/j.surg.2019.01.012.

[10] WU Y F，TU C Y，SHAO C X. The value of preoperative systemic immune-inflammation index in predicting vascular invasion of hepatocellular carcinoma：a meta-analysis［J］. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol，2021，54（4）：e10273. DOI：10.1590/1414-431X202010273.

[11] SZCZERBA B M，CASTRO-GINER F，VETTER M，et al. Neutrophils escort circulating tumour cells to enable cell cycle progression［J］. Nature，2019，566（7745）：553-557. DOI：10.1038/s41586-019-0915-y.

[12] 姚岚清，陈钟 . 原发性肝细胞肝癌微血管侵犯的术前预测及其

模型的建立［J］. 中国肿瘤外科杂志，2021，13（1）：5-11. DOI：10.3969/j.issn.1674-4136.2021.01.002.

［13］WANG L，JIN Y X，JI Y Z，et al. Development and validation of a prediction model for microvascular invasion in hepatocellular carcinoma［J］. World J Gastroenterol，2020，26（14）：1647-1659. DOI：10.3748/wjg.v26.i14.1647.

［14］ZHOU K，GAO C F，ZHAO Y P，et al. Simpler score of routine laboratory tests predicts liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B［J］. J Gastroenterol Hepatol，2010，25（9）：1569-1577. DOI：10.1111/j.1440-1746.2010.06383.x.

［15］YAVUZ B G，PESTANA R C，ABUGABAL Y I，et al. Origin and role of hepatic myofibroblasts in hepatocellular carcinoma［J］. Oncotarget，2020，11（13）：1186-1201. DOI：10.18632/oncotarget.27532.

［16］O'ROURKE J M，SAGAR V M，SHAH T，et al. Carcinogenesis on the background of liver fibrosis：implications for the management of hepatocellular cancer［J］. World J Gastroenterol，2018，24（39）：4436-4447. DOI：10.3748/wjg.v24.i39.4436.

［17］GIRÓN-GONZÁLEZ J A，MARTÍNEZ-SIERRA C，RODRIGUEZ-RAMOS C，et al. Implication of inflammation-related cytokines in the natural history of liver cirrhosis［J］. Liver Int，2004，24（5）：437-445. DOI：10.1111/j.1478-3231.2004.0951.x.

［18］王丽艳，孔凡刚. 肝病患者血清中 AST/ALT 比值的临床意义研究［J］. 中西医结合心血管病电子杂志，2020，8（30）：97-98. DOI：10.16282/j.cnki.cn11-9336/r.2020.30.074.

［19］ZHANG L X，LV Y，XU A M，et al. The prognostic significance of serum gamma-glutamyltransferase levels and AST/ALT in primary hepatic carcinoma［J］. BMC Cancer，2019，19（1）：841. DOI：10.1186/s12885-019-6011-8.

［20］TEIJEIRA A，GARASA S，GATO M，et al. CXCR1 and CXCR2 chemokine receptor agonists produced by tumors induce neutrophil extracellular traps that interfere with immune cytotoxicity[J]. Immunity，2020，52（5）：856-871. DOI:10.1016/j.immuni.2020.03.001.

［21］WU Y F，TU C Y，SHAO C X. The value of preoperative systemic immune-inflammation index in predicting vascular invasion of hepatocellular carcinoma：a meta-analysis［J］. Rev Bras De Pesquisas Med E Biol，2021，54（4）：e10273. DOI：10.1590/1414-431X202010273.

［22］邹伟婕，陈立，黄学卿，等. 天冬氨酸转氨酶与中性粒细胞比值对肝癌患者 TACE 治疗预后的影响［J］. 介入放射学杂志，2017，26（8）：705-711. DOI：10.3969/j.issn.1008-794X.2017.08.010.

（收稿日期：2023-01-15；修回日期：2023-06-20）

（本文编辑：贾萌萌）